

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

ÜBER DAS VERHALTEN DER FREIEN FETTSÄUREN UND FRUCTOSE
WÄHREND MEHRSTÜNDIGER INTRAVENÖSER FRUCTOSEINFUSION
BEIM GESUNDEN MENSCHEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Norbert Wolf

aus Ellwangen

1972

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. N. Zöllner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 19. 12. 1972



DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

I N H A L T

Einleitung	1
Versuchsanordnung	2
Eigene Versuche	5
A. Methode	5
B. Ergebnisse	8
Diskussion	15
Zusammenfassung	20
Literaturverzeichnis	21
Abbildungen	25

E I N L E I T U N G

Es ist bekannt, daß orale und kurzzeitige intravenöse Zufuhr von Fructose zu einer Erniedrigung der Konzentration der nicht-veresterten freien Fettsäuren (NFS) führt (23). Mit welcher Geschwindigkeit und in welchem Ausmaß diese Erniedrigung erfolgt, wurde aber bisher nicht eindeutig geklärt. Außerdem wurde bei früheren Untersuchungen mit kurzfristiger und in-konstanter Fructosezufuhr das Verhalten der NFS zu wenig in Beziehung zur Dosis der verabreichten Fructose gesetzt.

In der vorliegenden Arbeit befassen wir uns mit den Auswirkungen von parenteral zugeführter Fructose auf das Verhalten der NFS im Serum. Konstante Zufuhrgeschwindigkeiten während der mehrstündigen Zufuhr wurde durch eine Infusionspumpe gewährleistet. Durch Messung der Fructosekonzentration im Plasma haben wir die Abhängigkeit der NFS-Konzentration vom Fructose-blutspiegel untersucht. Weiterhin konnten wir zeigen, daß ein in vielen Fällen auftretender steiler Anstieg der NFS zu Beginn der Infusion nicht auf einen Fructoseeffekt, sondern auf andere Einflüsse zurückzuführen ist.

VERSUCHSANORDNUNG

Fructoseinfusionen führten wir an 22 stoffwechsel- und kreislaufgesunden Männern im Alter von 20 - 30 Jahren durch. Eine Versuchsperson, bei der zusätzlich eine Hyperurikämie bekannt war, war 44 Jahre alt.

Die Experimente unterteilten wir in verschiedene Gruppen. Anfangs führten wir bei 9 Versuchspersonen 6-stündige Infusionen mit Zufuhrquoten von 1,5 g/kg/Std. und 1,0 g/kg/Std. durch. Bei den folgenden 10 Versuchen mußten die nüchternen Versuchspersonen zwei, in manchen Fällen nur eine Stunde vor Infusionsbeginn die Menge Leitungswasser trinken, die ihnen anschließend parenteral zugeführt werden sollte. Das dadurch erreichte Flüssigkeitsgleichgewicht war von Bedeutung für zusätzliche Untersuchungen. Die Zufuhrquote war hier 1,5 g/kg/Std., 1,0 g/kg/Std. und 0,5 g/kg/Std.. Bei einer Versuchsperson wählten wir in den ersten drei Stunden die Zufuhrquote von 0,25 g/kg/Std., die anschließend auf 0,5 g/kg/Std. erhöht wurde.

Bei drei weiteren Versuchspersonen infundierten wir 1/2 Stunde vor Fructosezufuhr durch dieselbe Punktionsnadel, durch die auch Fructose zugeführt wurde, gerade soviel 0,9 %ige NaCl-Lösung, daß die Öffnung der Punktionsnadel gewährleistet blieb.

Tabelle 1:

Zusammenstellung der Experimente nach Zufuhrquote, Flüssigkeitszufuhr, Fructosezufuhr und Anzahl der Versuchspersonen:

Zufuhrquote von Fructose in g/kg/Std	Flüssigkeitszufuhr vor Infusion in Std.	Zufuhr von 0,9 %iger NaCl-Lsg.	Fructosezufuhr in Std.	n
1,5			6	4
1,5	2		4	3
1,5	1	1	4 1/2	1
1,5	2	1/2	2 1/4	1
1,0			6	5
1,0	2		4	4
1,0	2	1/2	3 1/4	1
0,5	2		4	2
0,25/0,5	1		3/2	1

Eine genaue Einstellung der Zufuhrquoten erreichten wir mit einer Infusionspumpe der Firma Havard Apparatur Co., Dover, Mass., die wir vorher eichten. Vor jedem Versuch wurden das Schlauchsystem und die beiden Luer - Lock - Spritzen der Pumpe sterilisiert. Beginn der Experimente war jeweils morgens zwischen 8.00 und 9.00 Uhr; für die Versuchsdauer unterblieb bei den liegenden Versuchspersonen jede weitere Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr. Nach Gewinnung von Nüchternblut aus einer Dauerkanüle der rechten Cubital- oder Unterarmvene wurde am linken Unterarm der Dauertropf gelegt und sofort mit der Infusion begonnen. Verwendet wurde 10 %ige pyrogenfreie Fructoselösung. Die Blutproben wurden nach 15 Minuten, (teilweise

auch schon nach 5 und 10 Minuten), anschließend in 30-minütigen Abständen entnommen. Die letzte Blutprobe entnahmen wir 30 Minuten nach Beendigung der Infusion. Sämtliche Blutproben wurden sofort zentrifugiert und anschließend das Serum abpipettiert. Die Bestimmung der NFS und Enteiweißung des Serums für die Fructosebestimmung erfolgte nach Beendigung der Infusion. Die Bestimmung der Fructose-Konzentration im Plasma wurde am darauffolgenden Tag ausgeführt.

E I G E N E V E R S U C H E

A. M e t h o d e

1. Fructosebestimmung:

Die Fructosebestimmung erfolgte durch die von F. H. Schmidt (21) mitgeteilte Methode der kombinierten Glucose-Fructosebestimmung, die von der Firma Boehringer verbessert und von Zöllner et al. (26) modifiziert wurde.

Prinzip:

Glucose und Fructose werden durch Hexokinase zu Glucose- bzw. Fructose-6-Phosphat phosphoryliert. Die Reaktion erfolgt in Gegenwart von ATP.



Glucose-6-Phosphat wird durch Glucose-6-Phosphatdehydrogenase ("Zwischenferment") zu Phosphogluconolacton oxydiert. Das Gleichgewicht dieser Reaktion liegt auf der Seite des 6-Phosphogluconolactons.



6 - Phosphogluconolacton + NADPH + H⁺. NADPH ist hierbei Meßgröße und proportional der Glucosephosphatmenge.

Durch Phosphoglucoisomerase (PGJ) wird Fructose - 6 - Phosphat in Glucose - 6 - Phosphat umgewandelt.

3. Fructose - 6 - Phosphat $\xrightleftharpoons{\text{PGJ}}$ Glucose - 6 - Phosphat.

Das hierbei entstehende Glucose - 6 - Phosphat wird entsprechend der Reaktion 2 oxydiert. Vor Zugabe der Enzyme Hexokinase und Glucose - 6 - Phosphatdehydrogenase wird die Ausgangsextinction E_1 gemessen, nach Ablauf der Reaktionen mit diesen Enzymen E_2 . Darauf wird Phosphoglucisomerase zugegeben (Reaktion 3) und E_3 ermittelt. Es entsprechen $E_2 - E_1$ der Glucosekonzentration, $E_3 - E_2$ der Fructosekonzentration.

Da für E_2 keine konstanten Werte ermittelt werden können, wird die Glucose vor der Fructosebestimmung mit Hilfe von Sauerstoff und Glucoseoxydase zerstört.

4. Glucose + 2 H₂O + O₂ $\xrightleftharpoons{\text{GOD}}$ Gluconsäure + 2 H₂O₂.

Das entstandene Peroxyd wird durch Katalase ersetzt.

5. 2 H₂O₂ $\xrightleftharpoons{\text{Katalase}}$ 2 H₂O + O₂.

2. Fettsäurebestimmung:

Die Bestimmung der NFS erfolgte in Anlehnung an die von Dole (8) angegebenen Methode:

In einem 25 ml-Meßzylinder mit Schliffstopfen werden 1 ml Serum (im Leerversuch 1 ml Wasser) und 5 ml einer Extraktionslösung aus 40 Teilen Isopropylalkohol (Merck), 10 Teilen n-Heptan (Schuchardt) und 1 Teil n-H₂SO₄ geschüttelt. Nach 10 Minuten oder später werden 4 ml n-Heptan und 2 ml Wasser zupipettiert. Nach erneutem Schütteln trennen sich zwei Schichten; die obere Schicht entspricht mengenmäßig dem eingesetzten Heptan. Von der oberen Schicht werden 4,5 ml in ein Zentrifugenglas pipettiert und mit 0,05 %iger H₂SO₄ kräftig geschüttelt. Nach 20 bis 30-minütigem Zentrifugieren werden der Heptanphase 3,5 ml entnommen und in einem Reagensglas mit 2 ml Nielsblau A (Verdünnung 1 : 50) versetzt. Im Reagensglas hat man nun 2 Phasen, die unter Einblasen von Stickstoff mit 0,02 n-NaOH von blau auf schwach rosa titriert werden. Als Eichsubstanz dient Palmitinsäure.

B. Ergebnisse

1. Verhalten der NFS

Generell zeigen die NFS kurz nach Infusionsbeginn stark unterschiedliches Verhalten. Nach 15 Minuten konnte aber in sämtlichen Versuchen ähnliches Verhalten der NFS festgestellt werden. Da die Fructosezufuhr unter Verwendung einer Infusionspumpe mit konstanten Zufuhrquoten erfolgte und Blut durch einen mit einem Mandrin versehenen Dauerkatheter entnommen wurde, sind die in wenigen Fällen aufgetretenen Schwankungen der NFS-Konzentrationen vermutlich auf Intermediärprozesse zurückzuführen.

Das Verhalten der NFS nach Fructoseinfusion ist von der Zufuhrquote und der Zufuhrdauer abhängig. Daher müssen die Ergebnisse jeweils getrennt betrachtet werden. In welcher Weise Fructose die Konzentration der NFS im Serum beeinflusst, geht aus Tabelle 2 (Seite 13) hervor. Die Nüchternwerte betrugen im Mittel 0,506 mval/l (n=22). Bei 13 Versuchspersonen stellten wir in den ersten 15 Minuten nach Infusionsbeginn einen steilen Anstieg der NFS-Konzentrationen fest, bei den übrigen 9 Versuchspersonen zeigte sich sofort nach Infusionsbeginn ein Abfall der NFS-Konzentrationen. Anschließend konnten wir bei allen Versuchspersonen einen steilen Abfall nachweisen. Die Änderung der NFS-Konzentration war von der 105. Minute bis zum Infusionsende bei allen Zufuhrquoten nur noch sehr gering. Unterschiedliches Verhalten der NFS stellten wir auch nach Beendigung der Infusion fest, wo der Anstieg der NFS-Konzentration bei den 6-stündigen Versuchen im Durchschnitt rascher erfolgte als bei den 4-stündigen Versuchen.

Zufuhrquote 1,5 g/kg/Std.:

Bei dieser Zufuhrquote erhielten wir bei den 6-stündigen Infusionsversuchen (n=4) jeweils nach Infusionsbeginn NFS-Konzentrationen, die über den Nüchternwert anstiegen, wobei die höchste Konzentration in 3 Fällen (4. nach 5 Min. nicht gemessen) schon nach 5 Minuten erreicht war und 38 % über dem Nüchternwert lag. Im Gegensatz hierzu lagen sämtliche 15-Minuten-Werte bei den 4-stündigen Experimenten (n=3) unter dem Nüchternwert (im Mittel 30 %). Da wir vermuteten, daß der Anstieg der NFS-Konzentration unabhängig von der Fructose-zufuhr erfolgte, führten wir folgendes Experiment durch: Wir infundierten bei 3 VP in der ersten halben Stunde 0,9 %ige NaCl-Lösung statt Fructose-Lösung. Die Versuchspersonen wurden über eine Änderung der Versuchsanordnung nicht unterrichtet. Es wurde gerade so viel NaCl-Lösung zugeführt, daß die Infusionskanüle offen blieb. Wir erhielten auch hier in allen Fällen einen Anstieg der NFS-Konzentrationen. Die höchste NFS-Konzentration konnte bei 2 VP (ZQ 1,5 g/kg/Std.) nach 5 Minuten und bei einer VP (1,0 g/kg/Std.) nach 15 Minuten ermittelt werden. Die NFS-Konzentrationen nach 10 Minuten konnten mangels Serum in 2 Fällen nicht bestimmt werden. Die höchste NFS-Konzentration darf aber infolge dieser und obiger Ergebnisse und aus dem weiteren Verlauf der Kurven zwischen der 5. und 15. Minute angenommen werden. Nach Wechseln der NaCl-Lösung gegen Fructose-Lösung unter Verwendung derselben Kanüle, aber mit höherer Zufuhrquote (0,5 - 1,5 g/kg/Std.) stellten wir in jedem Fall einen sofortigen raschen Abfall der NFS-Konzentration fest.

Zufuhrquote 1,0 g/kg/Std.:

Bei den 6-stündigen Infusionen stellten wir innerhalb der ersten 15 Minuten 3 mal einen Abfall und 2 mal einen Anstieg der NFS-Konzentration fest, bei den 4-stündigen Versuchen 2 mal Anstieg und 1 mal Abfall innerhalb der ersten 15 Minuten. Im Durchschnitt fielen die NFS-Konzentrationen nach 15 Minuten bei der ersten Gruppe um 0,5 % ab, bei der letzteren stiegen sie um 7 % an. Im weiteren Verlauf ist das Verhalten der NFS ähnlich wie bei der Zufuhrquote 1,5 g/kg/Std. Jedoch liegen die Konzentrationen der NFS insgesamt etwas niedriger als bei der höheren Zufuhrquote.

Zufuhrquote 0,5 g/kg/Std.:

Nach einmaligem Anstieg um 24 % nach 10 Minuten über den Nüchternwert und einmaligem sofortigem Abfall bleibt die nach 10 Minuten entstandene Differenz zwischen den NFS-Konzentrationen der beiden Versuchspersonen während der gesamten Versuchsdauer auffallend konstant. Während die Unterschreitung des Nüchternwertes bei der einen Versuchsperson bis auf maximal 29,1 % erfolgte, stellten wir im zweiten Fall ein Absinken der NFS unter den Nüchternwert um maximal 55,7 % fest; das Maximum des mittleren Abfalls betrug 42,4 % nach 225 Minuten. Beim ersten Experiment wurde 30 Minuten nach Infusionsende im Gegensatz zum zweiten ein Anstieg der NFS-Konzentration über den Nüchternwert nachgewiesen.

Zufuhrquote 0,25/0,5 g/kg/Std.:

Ein in den ersten Minuten der Infusion auftretender steiler Anstieg der NFS wurde durch einen im Anschluß an eine erneute

Venenpunktion in der 15. Minute entstandenen wesentlich höheren "peak" übertroffen. Die Erhöhung der Zufuhrquote auf 0,5 g nach 3 Std. ist von einem nochmaligen deutlichen Abfall der NFS-Konzentration begleitet.

2. Verhalten des Fructoseblutspiegels

Bei allen Zufuhrquoten zeigte sich nach raschem Anstieg der Fructosekonzentration im Blut die Einstellung eines annähernden Gleichgewichts und nach Absetzen der Infusion wiederum ein rascher Abfall der Fructosekonzentrationen.

Bei der Zufuhrquote von 1,5 g/kg/Std. verhielten sich die Fructoseblutspiegel unterschiedlich. Während sich in einigen Fällen nach ca. 60 Minuten ein Fließgleichgewicht einstellte, konnten wir bei einem anderen Teil noch einen leichteren Anstieg der Fructosekonzentration während der gesamten Versuchsdauer beobachten. Außerdem ergaben sich bei den nach 60 Minuten erreichten Fructosekonzentrationen Schwankungen der Durchschnittswerte zwischen 90 mg% und 142 mg%. In letzterem Fall verzeichneten wir nach Infusionsende eine Gewichtszunahme von 1,5 kg. Weiterhin zeigte sich bei den 4-stündigen Infusionen, vor deren Beginn die Versuchspersonen 2 Stunden lang im Abstand von 15 Minuten soviel Wasser trinken mußten, wie ihnen nachher zugeführt werden sollte, eine durchschnittliche Erniedrigung der Fructose-Konzentrationen um ca. 10 mg%. Die höchste mittlere Konzentration stellten wir bei den 6-stündigen Versuchen (n=4) am Ende der Infusion mit 142 mg% fest, bei den 4-stündigen (n=4) betrug sie 113 mg%

in der 180. und 240. Minute. Noch ausgeprägter waren die Schwankungen der Fructoseblutspiegel zwischen den 6-stündigen ($n=4$) und 4-stündigen ($n=4$) Infusionen bei der Zufuhrquote von 1,0 g/kg/Std. Die Durchschnittswerte der Fructosekonzentrationen nach 60 Minuten lagen bei ersteren Versuchen bei ca. 95 mg%, bei letzteren bei ca. 70 mg%; 30 Minuten nach Beendigung der Infusion fielen die Fructosekonzentrationen im Blut bei der Zufuhrquote von 1,5 g/kg/Std. und 1,0 g/kg/Std. auf Werte von ca. 20 mg% ab. Bei der Zufuhrquote von 0,5 g/kg/Std. ($n=2$) ermittelten wir für die nach 60 Minuten erreichte Fructosekonzentration einmal einen Durchschnittswert von ca. 28 %, im 2. Fall von ca. 42 %. Daraus ergibt sich eine mittlere Fructosekonzentration von ca. 35 mg%. 30 Minuten nach Infusionsende sanken die Werte auf 8 bzw. 20 mg%.

Tabelle 2:

Der Einfluß von Fructose auf den NFS-Spiegel im Plasma in Abhängigkeit von Zufuhrquote und Zufuhrdauer

Zufuhrquote in g/kg/Std	Zufuhr in Std	n	Prozent des Ausgangswertes nach Minuten											
			5	10	15	45	105	165	225	270	285	345	360	405
1,5	6	4	+38	+35	+9	-24	-48	-55	-54		-71	-69	-64	-27
1,5	4	3				-30	-47	-60	-62	-61	-56			
1,0	6	5				-0,5	-48	-74	-74	-79	-79	-79	-69	-21
1,0	4	4				+7	-31	-62	-69	-71	-57			
0,5	4	2	+24	+26	+16	-16	-47	-46	-42	-26				

Nebenwirkungen:

Bei der Zufuhrquote von 1,5 g/kg/Std. konnten wir in 3 Fällen Nebenwirkungen beobachten:

Eine Versuchsperson klagte eine Stunde nach Infusionsbeginn über epigastrische und retrosternale Schmerzen, die mit Atembeklemmung und Übelkeit einhergingen und nach ca. 10 Minuten wieder verschwanden. Schmerzen derselben Art traten in einem anderen Fall nach der 4. Stunde für die Dauer von einer halben Stunde auf. Eine weitere Versuchsperson, bei der anamnestisch kein Anhalt für eine Nierenschädigung vorhanden war, gab nach dem Wasserlassen einen "Druck in der Nierengegend" an. (1,5 kg Gewichtszunahme! und höchster Fructose-Spiegel innerhalb seiner Gruppe.)

D I S K U S S I O N

A. Verhalten der Freien Fettsäuren

Wie unsere Ergebnisse zeigen, führt parenteral verabreichte Fructose zu einem starken Abfall der NFS im Serum. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Stuhlfauth (23) und Opitz (18) nach Fructosestoßbelastung. Die in den ersten Minuten auftretenden, individuell verschieden stark ausgeprägten initialen peaks ($n = 13$) können wahrscheinlich nicht auf einen Fructose-Effekt zurückgeführt werden, da wir sie ebenfalls nach Kochsalzzufuhr in allen Fällen beobachteten. Vielmehr werden sie vermutlich bei Beginn der Experimente durch psychische Stimulation mit sekundärer Katecholaminausschüttung verursacht, von denen bekannt ist, daß sie zu einem starken Anstieg der NFS im Serum führen (6,8,10,17). Experimente, die zu einer Erhöhung der NFS im Serum durch psychische Stimulation führen, hat Bogdonoff (5) im Jahre 1959 beschrieben.

Der Abfall der NFS im Serum nach Fructosezufuhr ist hauptsächlich eine Folge ihrer Aufnahme in die Leber, wie Kupke und Lamprecht (13) mit ^{14}C -Fructose nachweisen konnten; andererseits kommt eine Hemmung der Freisetzung aus dem Fettgewebe in Betracht. Nach Muntz (15) stellt α -Glycero-Phosphat eines der Hauptprodukte des Fructosestoffwechsels dar, welches wahrscheinlich die Wiederveresterung der NFS zu Triglyceriden und Phosphatiden in der Leber stark fördert. Einen signifikanten Anstieg der Triglyceride im Serum nach langdauernder parenteraler Fructose-Zufuhr konnte Zöllner et al. (16) kürzlich nachweisen. Auch sprechen Versuche mit markierter

Fructose für eine Lipogenese unter Fructosämie, bei denen es zu einem stärkeren Einbau von Radioaktivität in Triglyceride kam als nach Gabe anderer Präkursoren (12,14).

Da Fructosezufuhr aber auch zu Hyperlactatämie und Hyperpyruvatämie führt (1,2,20), vermuten wir auch erhöhte Blutspiegel von Acetyl-CoA und β -Hydroxybuttersäure. Eine Hemmung der Fettsäure-Freisetzung durch β -Hydroxybuttersäure konnte bereits von Björntorp (3,4) an Hunden nachgewiesen werden. Inwieweit die anderen in erhöhtem Maße anfallenden Fructosestoffwechselprodukte eine Lipolysehemmung verursachen, bedarf weiterer Untersuchungen. Weiterhin wird von der Fettzelle relativ viel Fructose aufgenommen und verarbeitet, wie Ginsberg (9) am intakten epididymalen Fettgewebe zeigen konnte. Nach Ginsberg wird die aufgenommene Fructose durch die unspezifische Fettgewebshexokinase phosphoryliert und in den Emden-Meyerhofischen Abbauweg eingeschleust. Nach Spaltung in Triosen kann aus Fructose α -Glycerophosphat entstehen, das zur Resynthese von Triglyceriden mit den durch ständige Hydrolyse freigesetzten NFS dient.

Cahill et al. (6) konnten nachweisen, daß bereits geringe α -Glycerophosphatmengen genügen, um das Gleichgewicht zugunsten der Resynthese der Triglyceride zu verschieben und die Abgabe der freien Fettsäuren an das Plasma zu verhindern. So wird verständlich, daß auch bei der quantitativ geringen Fructoseaufnahme durch das Fettgewebe wie bei der Zufuhr von 0,5 g/kg/Std. die NFS-Konzentration im Serum sinkt. Starke Bedeutung muß auch dem Befund von Zöllner et al. (16) beigemessen werden, wonach entgegen bisherigen Mitteilungen

nach parenteraler Fructosezufuhr beim gesunden Menschen eine mäßige aber signifikante Insulinsekretion erzielt wird, die bis zum Absetzen der Fructose erhalten bleibt. Nach Zierler (25) sind aber schon geringste Konzentrationsänderungen des Insulins für eine Lipolysehemmung in der Fettzelle ausreichend.

Aus unseren Experimenten geht ferner hervor, daß trotz Erhöhung der Fructosezufuhrquote von 1,0 g/kg/Std. auf 1,5 g/kg/Std. die NFS im Serum nicht mehr weiter abfallen. Vielmehr pendelt sich ein Minimalspiegel von 0,1 bis 0,2 mval/l im Gleichgewichtszustand ein. Dies spricht für die Existenz eines unbeeinflussbaren Basisspiegels der NFS. Ob es sich hierbei um den Ausdruck einer minimalen, nicht mehr weiter hemmbaren Lipolyse handelt oder ob die Freisetzung der NFS bei dieser Konzentration limitiert ist, sollte noch näher untersucht werden. Möglicherweise handelt es sich um eine festgebundene Fettsäurefraktion, die in die Bestimmung eingeht, aber metabolisch inert ist.

Den auffallend raschen Anstieg der NFS nach Beendigung der Fructosezufuhr erklären wir durch ein Verschwinden derjenigen lipolysehemmenden Substanzen, die zu dem raschen Abfall der NFS führten.

B. Verhalten des Fructosespiegels

Die Fructoseblutspiegel zeigen unterschiedliches Verhalten, das im wesentlichen von der Zufuhrquote abhängig ist. Bei niedrigen Zufuhrraten fanden wir nur geringe Schwankungen der individuellen Plasmafructosespiegel. Bei einer höheren Zufuhrrate (1,5 g/kg/Std.) stellten wir ein deutlich unterschiedliches Verhalten fest. Dies ist vermutlich auf eine relative Insuffizienz der verwertenden Organe zurückzuführen, wie Strack (22) schon beim Kaninchen zeigen konnte. Zu ähnlichen Resultaten kamen auch Zöllner und Mitarbeiter (26), allerdings fanden diese Autoren nur geringere Streuungen der individuellen Werte. Worauf diese Diskrepanz zurückzuführen ist, kann nicht eindeutig geklärt werden, hängt aber vermutlich mit der Methode zusammen: denn wenn vor Infusionsbeginn Wasser getrunken wurde, - dies war nötig um die Versuchspersonen in ein Flüssigkeitsgleichgewicht zu bringen, so daß die später zugeführte Fructoselösung nicht erst eine Diurese erzeugen brauchte, ohne die es möglicherweise zu einer verringerten Fructoseausscheidung kommen könnte - so fanden wir bei den sich anschließenden Fructoseinfusionen deutlich niedrigere Plasma-Fructosespiegel als ohne vorangehenden Wassertrinkversuch. So sind auch die primären Untersuchungen von Zöllner und Mitarbeiter (26) durchgeführt worden, was wohl die unterschiedlichen Plasmabefunde erklären könnte. Durch die vorherige orale Wasserzufuhr wird natürlich auch das Blutvolumen des Organismus vergrößert, indem sich dann später zugeführte Fructose auch noch mehr verteilen kann und zur geringeren Konzentration führen dürfte.

Außerdem konnten wir bei den Versuchspersonen, die wir vor Versuchsbeginn und 45 Minuten nach Versuchsende gewogen haben, zum Teil erhebliche Gewichtszunahme bzw. Gewichtsabnahme feststellen. Sicher führten diese Gewichtsveränderungen, die von einer Zunahme des Körpergewichtes um 2,4 kg bis zu einer Abnahme um 3,3 kg reichten, bei den einzelnen Versuchspersonen zu einer Veränderung des Flüssigkeitsvolumens im Organismus. Wahrscheinlich sind diese unterschiedlichen Flüssigkeitsverhältnisse mitverantwortlich für die Ausbildung der zum Teil stark differierenden Fructoseplasmakonzentrationen.

Auch muß es fraglich bleiben, ob die Beziehung der Zufuhr auf das Körpergewicht als alleinige Bezugsgröße ausreichend ist, denn ein 70 kg schwerer Mann kann beispielsweise klein und fett, aber auch lang und dünn oder knochig und muskulös sein. Wir wissen aber nicht, ob ein adipöser Mensch mehr Fructose verwerten kann als einer ohne wesentliches Fettgewebe. Auch hierin ließe sich eine Erklärung für das unterschiedliche Verhalten der Plasmafructosespiegel unter höherer Zufuhrtrate (1,5 g/kg/Std.) sehen. Alle diese Fragen sind noch offen und bedürfen einer weiteren Klärung. Wenn es stimmt, daß auch das Fettgewebe Fructose aufnehmen und möglicherweise verwerten kann, wie Ginsberg (9) schreibt, dann sollten adipöse Personen in der Tat höhere Zufuhrmengen ohne Überhöhung der Plasmafructosespiegel verwerten können. Allerdings sind die Untersuchungen von Ginsberg an Ratten durchgeführt worden und können nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden.

Z U S A M M E N F A S S U N G

1. Es wurde das Verhalten der NFS unter konstanter parenteraler Fructosezufuhr beschrieben.
2. Der Abfall der NFS ist abhängig von den Fructosezufuhrquoten. Die NFS werden aber durch die Zufuhrquote 1,5 g/kg/Std. nicht weiter gesenkt als durch Zufuhrquoten von 1,0 g/kg/Std.
3. Der initiale Anstieg der NFS bei intravenöser Zufuhr wird nicht durch Fructose, sondern wahrscheinlich durch psychische Stimulation verursacht.
4. Eine Normalisierung der Konzentration der NFS tritt etwa 30 Minuten nach Infusionsende auf.
5. Die Fructoseblutspiegel zeigen bis zu einer Zufuhrquote von 1,0 g/kg/Std. nur unwesentliche individuelle Schwankungen. Höhere Zufuhrquoten (1,5 g) haben hingegen deutliche individuell voneinander verschiedene Plasmaspiegel zur Folge.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1 Beal, J.M., J.L. Smith:
The metabolism of fructose in man.
Surgery: 36, 243 (1954)
- 2 Bergström J., Hultman E., Roch-Norland A.E.:
Lactic acid accumulation in connection with fructose infusion.
Acta med. scand. 184, 359 (1968)
- 3 Björntorp, P.:
The effect of beta-hydroxybutyric acid on glycerol
outflow from adipose tissue in vitro.
Metabolism: 15, 191 (1966)
- 4 Björntorp P., T. Schersten:
Effect of beta-hydroxybutyrate on lipid mobilisation.
Am. J. Physiol.: 212, 683 (1967)
- 5 Bogdonoff M.D., E.H. Estes, Jr. and D. Trout:
Acute effect of psychologic stimuli upon plasma
non-esterified fatty acid level.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med.: 100, 503 (1959)
- 6 Cahill, G.F., B. Leboeuf und A.E. Renold
Factors concerned with the regulation of fatty acid
metabolism by adipose tissue.
Am. J. clin Nutr.: 8, 733 (1960)
- 7 Dittrich P., F. Gabl:
Blutspiegel, Ausscheidung und transtubulärer Rücktransport
während Dauerinfusion
Klin. Wochenschr.: 43, 772 (1965)

- 8 Dole, V.P.:
A relation between non-esterified fatty acids in
plasma and the metabolism of glucose.
J. clin. Invest.: 35, 150 (1959)
- 9 Ginsberg, J.L.:
Fructosestoffwechsel des Fettgewebes
II. Abbauege der Fructose im epididymalen Fettgewebe
der Ratte
Z. ges. exp. Med.: 129, 101 (1959)
- 10 Gordon R.S. Jr., A. Cherkes:
Production of unesterified fatty acids from isolated
rat adipose tissue incubated in vitro.
Proc. soc. exp. Biol. Med.: 97, 150 (1958)
- 11 Kuhlfaehl E., F. Müller:
Der Einfluß von Fructose auf den Stoffwechsel freier
Fettsäuren in der Leber und im Fettgewebe.
Acta biol. med. german.: 17, 671 (1966)
- 12 Kuo, P.T., L. Feng, N.N. Cohen, W.T. Fitts Jr., L.D. Müller:
Dietary carbohydrates in hyperlipemia (hypertriglyceridemia);
hepatic and adipose tissue lipogenic activities
Am. J. clin. Nutr. 20, 116 (1967)
- 13 Kupke, J., W. Lamprecht:
Über die Biosynthese von Lipiden aus Fructose in Leber,
II. Einbau von spezifisch markierter ¹⁴C-Fructose in
Leberlipide.
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.: 348, 929, (1967)

- 14 MAC Donald, J.:
Dietary carbohydrates in normolipemia
Am. J. clin. Nutr.: 20, 185 (1967)
- 15 Muntz, J.A., M. Vanko:
The metabolism of intraportally injected fructose in rat liver in vivo.
J. biol. Chemistry: 237, 3582 (1962)
- 16 Nechwatal, W., P.U. Heuckenkamp, N. Wolf, N. Zöllner:
Über das Verhalten des Plasmainsulins, der freien Fettsäuren und der Triglyceride während mehrstündiger Fructoseinfusion beim gesunden Menschen
Verh. dt. ges. inn. Med.: 77, (1971 im Druck)
- 17 Nestel, P.J.:
Plasma triglyceride concentration and plasma free fatty acid changes to norepinephrine in man.
J. clin. Invest.: 43, 77 (1964)
- 18 Opitz, K.:
Über den Einfluß von Zuckern, Zuckeralkoholen und verwandten Substanzen auf die Fettmobilisierung.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. und exp. Path.: 255, 192 (66)
- 19 Renold, A.E., G.W. Thorn:
Clinical usefulness of fructose
Am. J. Med.: 19, 163 (1955)
- 20 Sahebji, H., R. Scalettar:
Effects of fructose infusion on lactate and uric acid metabolism.
Lancet: 7695, 366 (1971)

- 21 Schmidt, F.H.:
Die enzymatische Bestimmung von Glucose und Fructose
nebeneinander.
Klin. Wschr.: 39, 1244 (1961)
- 22 Strack, E., H. Reinhold, F. Müller:
Blutspiegel und Ausscheidung von Fructose bei
intravasaler Dauerinfusion.
Z. ges. exp. Med.: 135, 431 (1962)
- 23 Stuhlfauth, K., N. Zöllner:
Der Einfluß von Fructose auf den Gehalt des Serums
an nicht veresterten Fettsäuren
Klin. Wschr.: 37, 1162 (1959)
- 24 Weichselbaum, T.E., H.W. Margraf, R. Elman:
The metabolism of intravenously infused fructose in man.
Metabolism: 2, 434 (1953)
- 25 Zierler, K.L., D. Rabinowitz:
Effect of very small concentrations of insulin on
forearm metabolism. Persistence of its action on
potassium and free fatty acids without its effect
on glucose.
J. Clin. Invest.: 43, 950 (1964)
- 26 Zöllner N., P.U. Heuckenkamp, W. Nechwatal:
Über die Verwertung und renale Ausscheidung von
Fructose während ihrer langdauernden intravenösen
Zufuhr.
Klin. Wschr.: 46, 1300 (1968)

LEGENDEN ZU DEN ABBILDUNGEN

- Abb. 1: Mittlere NFS-Konzentration im Plasma bei intravenöser Fructose-Zufuhr von 1,5 g/kg/Std. über die Dauer von 6 Stunden (____) und 4 Stunden (---).
- Abb. 2: Mittlere NFS-Konzentration im Plasma bei intravenöser Fructose-Zufuhr von 1,0 g/kg/Std. über die Dauer von 6 Stunden (____) und 4 Stunden (---).
- Abb. 3: Mittlere NFS-Konzentration im Plasma bei intravenöser Fructose-Zufuhr von 0,5 g/kg/Std. über die Dauer von 4 Stunden (-.-.-) und 0,25 g/kg/Std. bzw. 0,5 g/kg/Std. über die Dauer von 3 (____) bzw. 2 Stunden (-.-.-).
- Abb. 4: NFS-Konzentration im Plasma bei Kochsalz-Zufuhr über 1/2 bzw. 1 Stunde und anschließender Fructose-Zufuhr (↓) von 1,5 g/kg/Std. (---) und 1,0 g/kg/Std. (____).
- Abb. 5: Fructosekonzentrationen im Plasma bei intravenöser Fructose-Zufuhr von 1,5 g/kg/Std. über die Dauer von 6 Stunden (____) und 4 Stunden (----).
- Abb. 6: Fructosekonzentrationen im Plasma bei intravenöser Fructose-Zufuhr von 1,0 g/kg/Std. über die Dauer von 6 Stunden (____) und 4 Stunden (---) und von 0,5 g/kg/Std. über die Dauer von 4 Stunden (-.-.-).

Abb. 1

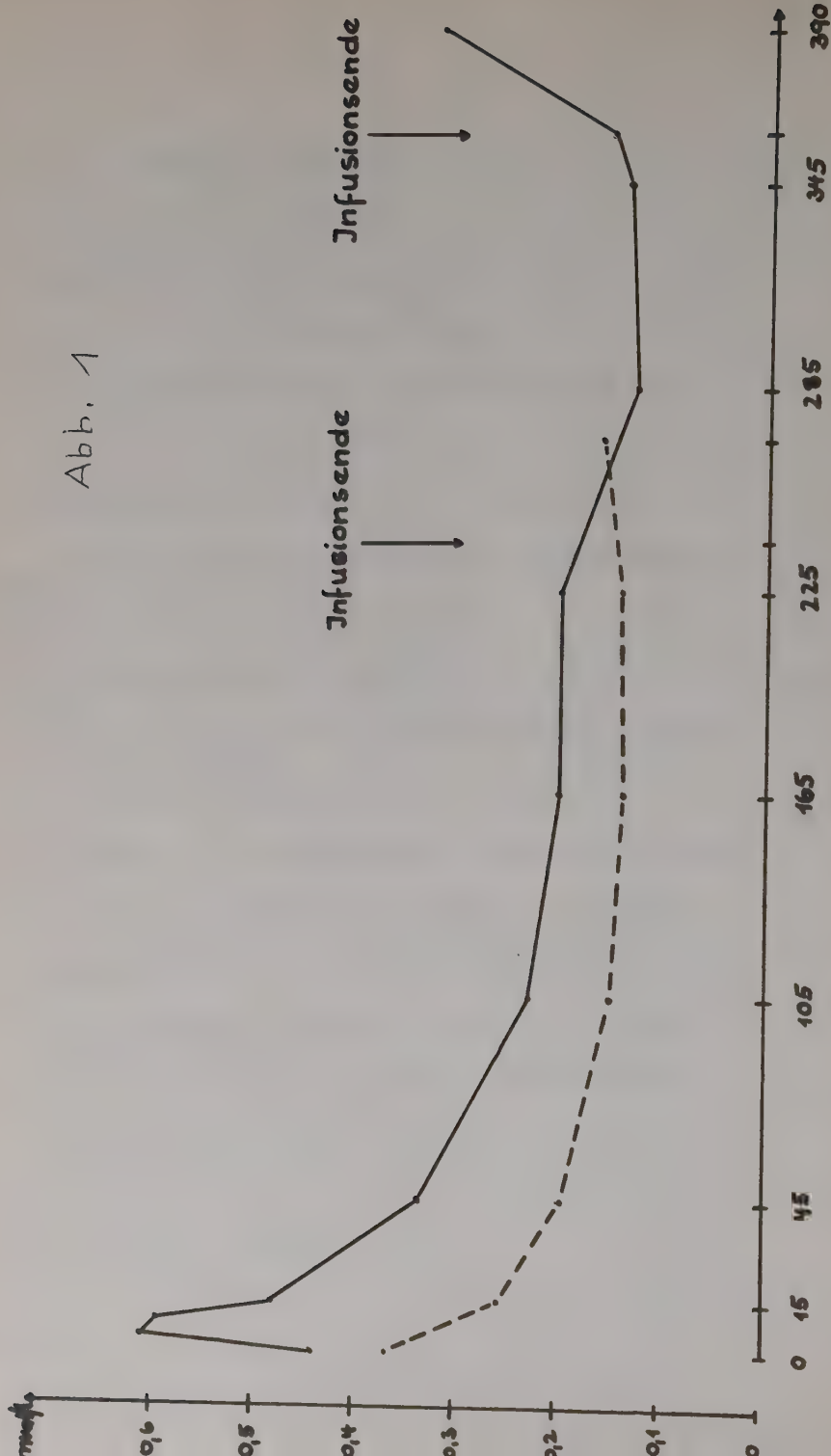


Abb. 2

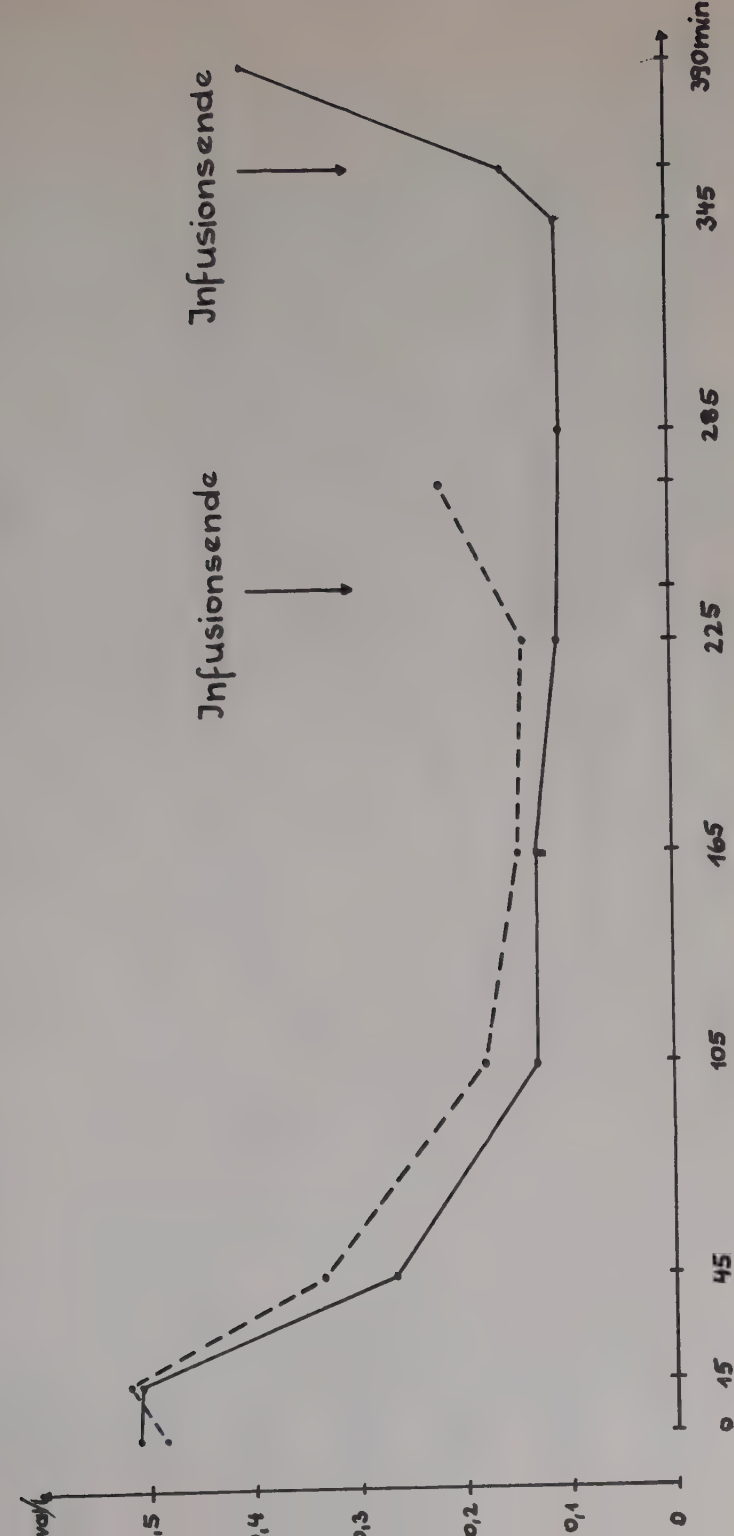


Abb. 3

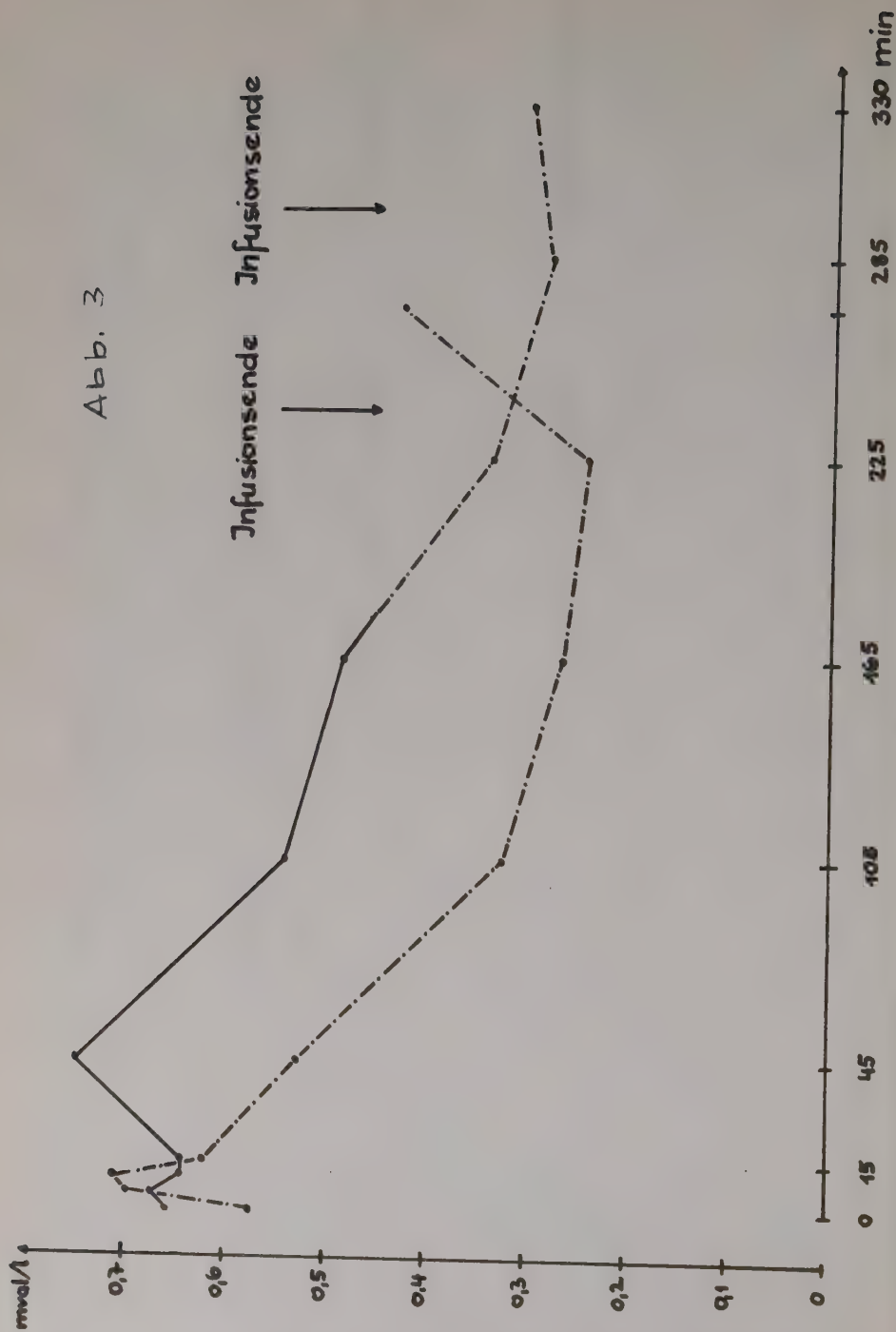


Abb. 4

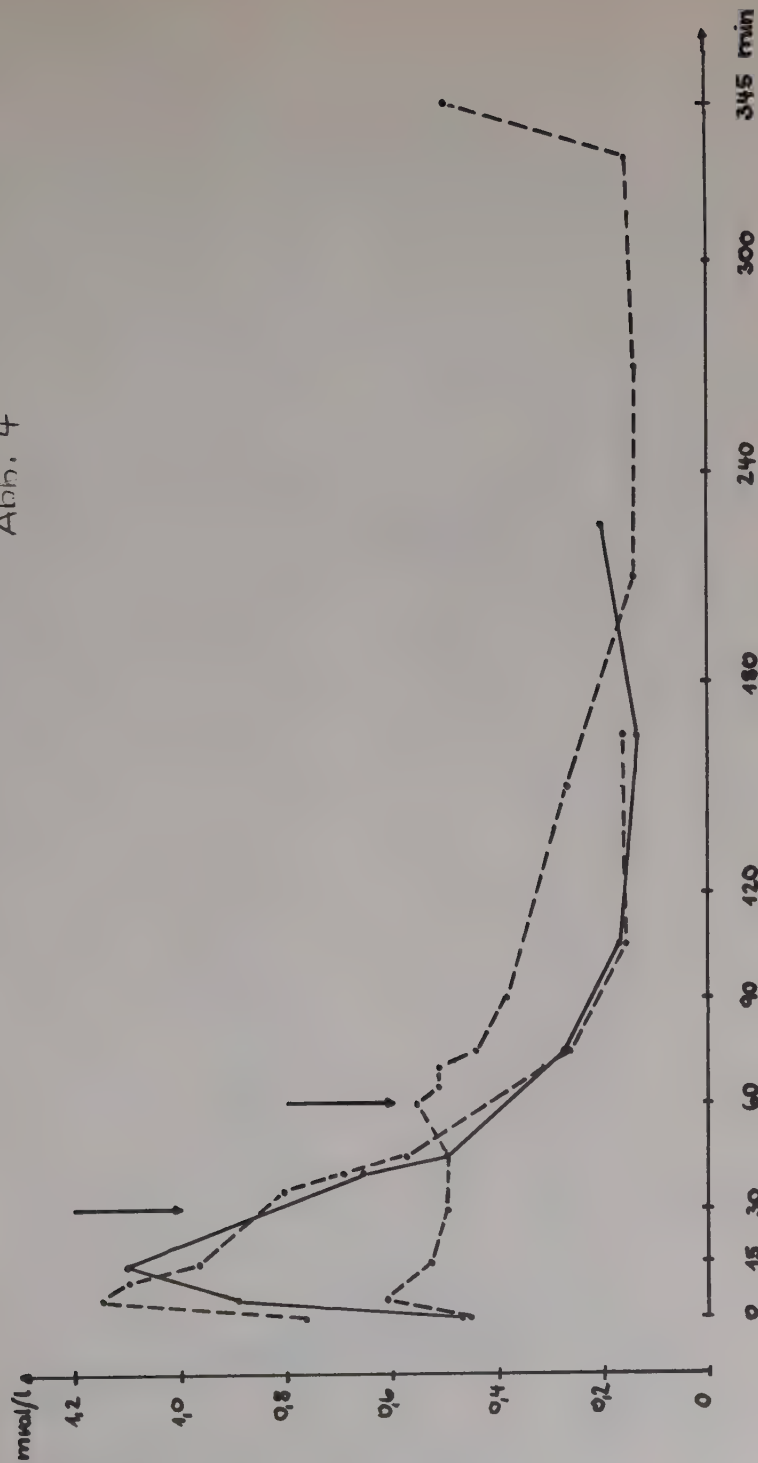


Abb. 5

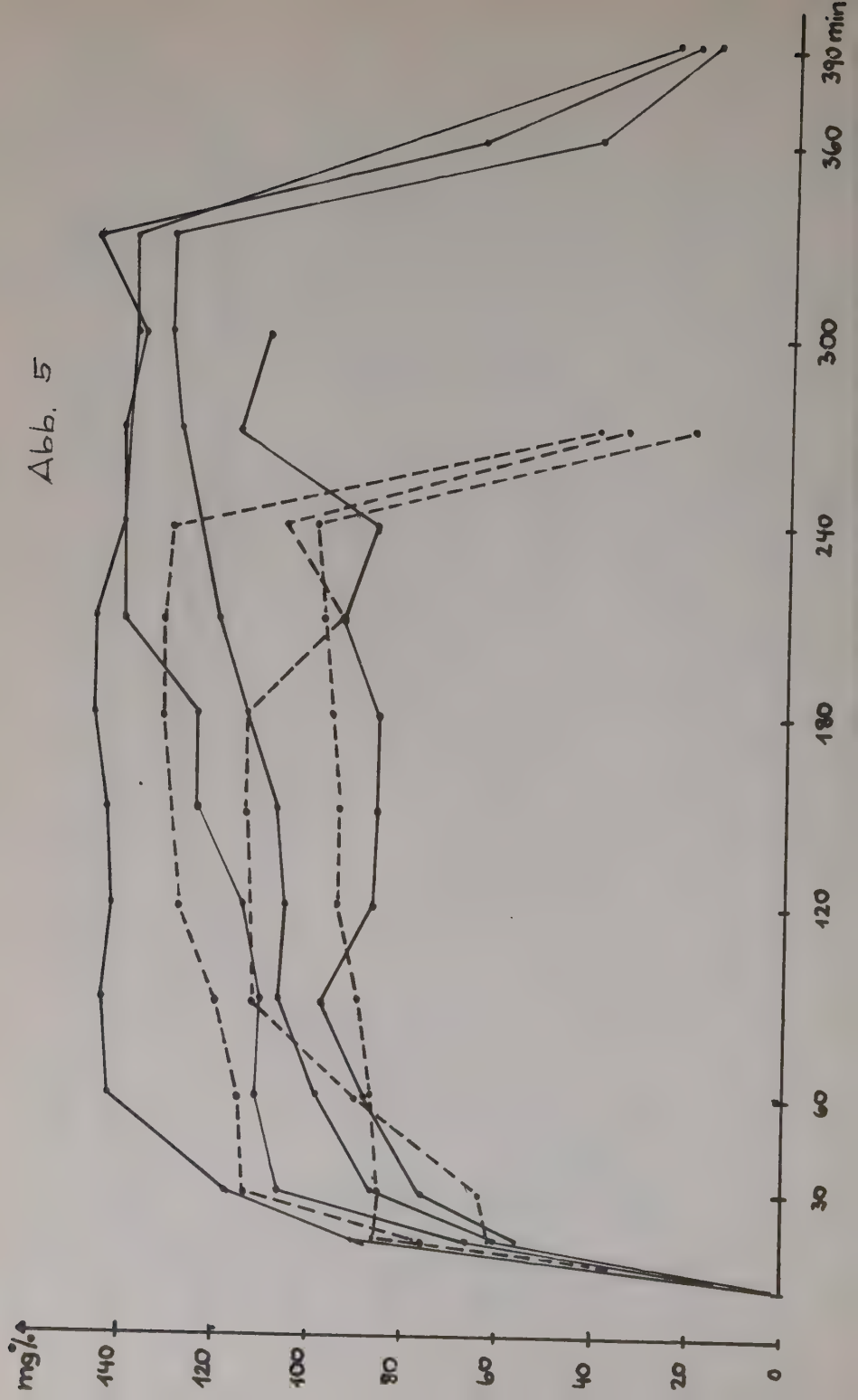
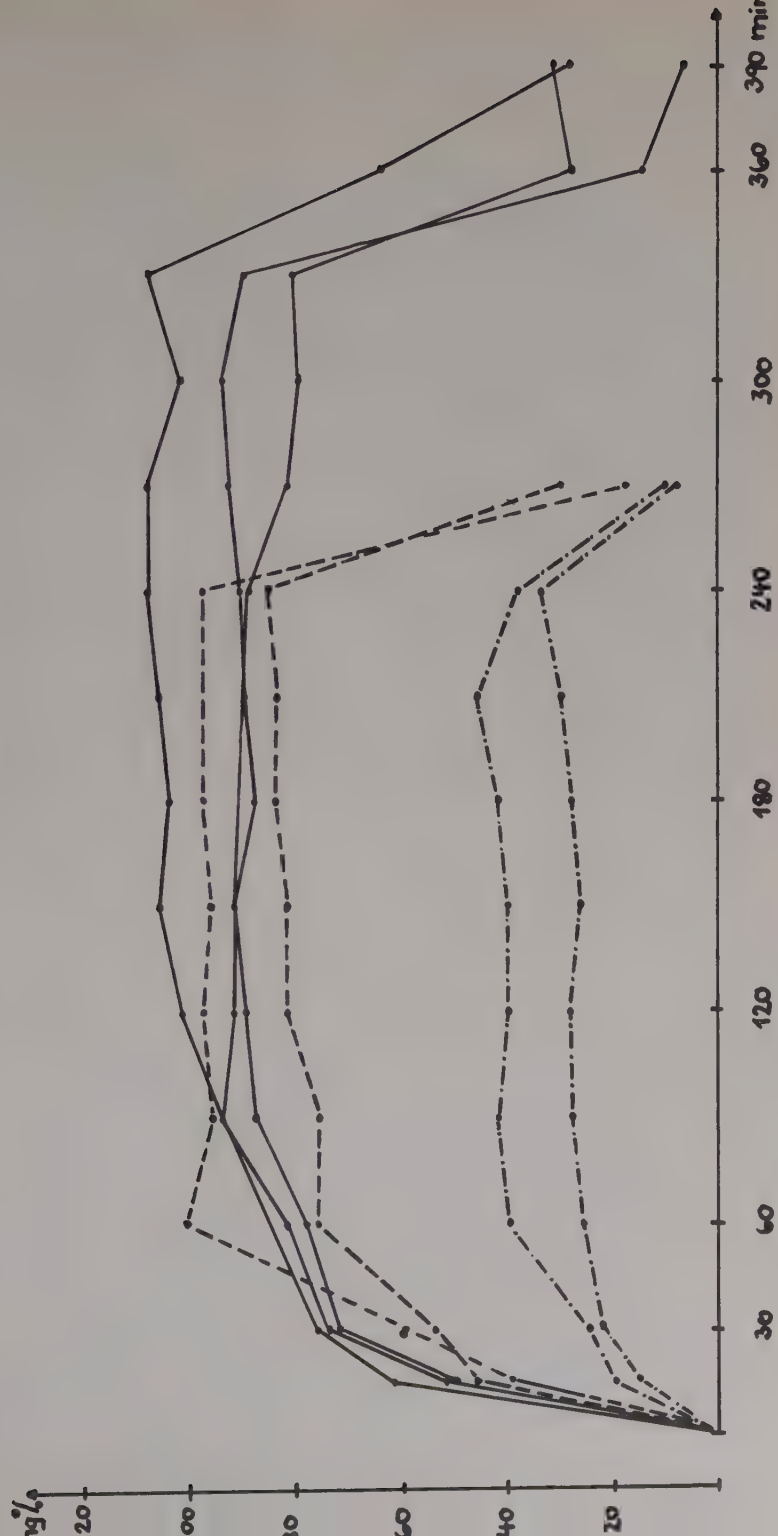


Abb. 6



LEBENS LAUF

Am 14. 6. 1945 wurde ich als Sohn des Ehepaares Josef und Maria Wolf in Ellwangen/Jagst geboren. Von 1951 bis 1956 besuchte ich die Volksschule in Rotenbach.

Im Jahr 1956 wechselte ich in das Peutinger-Gymnasium in Ellwangen über. Dort legte ich im Jahr 1965 die Reifeprüfung ab.

Nach zweijähriger Dienstzeit bei der Bundeswehr immatrikulierte ich mich im Jahr 1967 an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilian-Universität in München, wo ich im Jahr 1969 die ärztliche Vorprüfung und im Dezember 1972 die ärztliche Prüfung ablegte.

